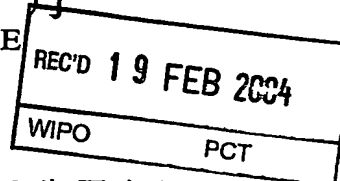


M031/

29.1.2004^{WO}

PCT/JP2004/000817

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 1月31日

出願番号
Application Number: 特願2003-023365
[ST. 10/C]: [JP2003-023365]

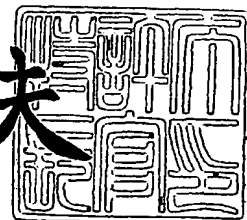
出願人
Applicant(s): 帝人株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月 5日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3101097

【書類名】 特許願

【整理番号】 P36405

【提出日】 平成15年 1月31日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C401/00

A61P 19/10

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 竹之内 一弥

【発明者】

【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内

【氏名】 真鍋 健次

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代理人】

【識別番号】 100077263

【弁理士】

【氏名又は名称】 前田 純博

【選任した代理人】

【識別番号】 100099678

【弁理士】

【氏名又は名称】 三原 秀子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9701951

【包括委任状番号】 0203001

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 12.65° 、 15.05° 、 15.20° 、 16.85° 、 17.30° 、 17.50° 、 18.70° 、及び 19.10° に特徴的なピークを有する X 線粉末回折パターンを示す、(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶。

【請求項2】 (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる請求項1に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶。

【請求項3】 (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を有機溶媒及び水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる請求項1に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶。

【請求項4】 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、及び酢酸からなる群から選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒である、請求項2又は3に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶。

【請求項5】 請求項1～4のいずれか1項に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項6】 骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リウマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎

、高カルシウム血症、又は骨パジェット病 (Paget's disease of bone) の治療薬である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】 (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、請求項 1 に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法。

【請求項 8】 (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を有機溶媒及び水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、請求項 1 に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法。

【請求項 9】 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、及び酢酸からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上の有機溶媒である、請求項 7 又は 8 に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法。

【請求項 10】 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、及び酢酸からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上の有機溶媒である、請求項 9 に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法。

【請求項 11】 前記有機溶媒が、アセトニトリルである、請求項 10 に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法。

【請求項 12】 前記有機溶媒が、メタノールである、請求項 10 に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法。

【請求項 13】 前記有機溶媒が、エタノールである、請求項 10 に記載の (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-2

6, 23-ラク톤の結晶の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶、それらの製造方法、及びそれらを含む医薬組成物に関する。本発明の化合物は、ビタミンD₃レセプター結合能を有し、骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リウマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、又は骨パジェット病 (Paget's disease of bone) 等の治療薬として用いる。

【0002】

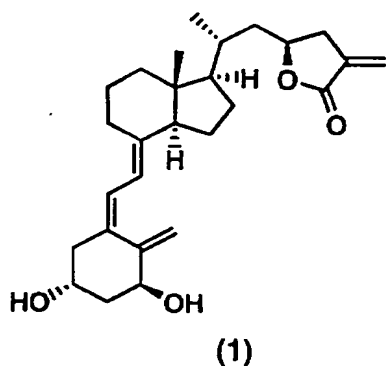
【従来の技術】

一般的に、医薬原薬の製造において、原薬を結晶状態、さらには結晶形の特定された結晶状態で得ることは、非晶質体で得ることに比較して、原薬及び医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利である。

下記式(1)で示される(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤は、骨形成促進作用(特許文献1参照。)、好中球浸潤抑制作用(特許文献2参照。)、骨吸収抑制作用(特許文献3参照。)、副甲状腺ホルモン分泌抑制作用(特許文献4参照。)等を有することが報告されている。

【0003】

【化1】



【0004】

しかし、上記明細書には該化合物の結晶に関しては何ら記載されておらず、そこで検討された(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤は、いずれも非晶質体である。

【0005】

【特許文献1】

国際公開第95/33716号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第00/24712号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第02/15894号パンフレット

【特許文献4】

国際公開第02/17911号パンフレット

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶及びその製造方法を提供することである。

【0007】

また、本発明の目的は、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶を有効成分として含有する

医薬組成物を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記目的で研究した結果、該化合物を有機溶媒又は有機溶媒と水の混合溶媒から晶析を行うことにより結晶が得られることを見出し、以下の発明に到達した。

【0009】

本発明は、(1) 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 12.65° 、 15.05° 、 15.20° 、 16.85° 、 17.30° 、 17.50° 、 18.70° 、及び 19.10° に特徴的なピークを有する X 線粉末回折パターンを示す、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶、

(2) (23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる (1) に記載の (23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶、

(3) (23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を有機溶媒及び水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることにより得られる (1) に記載の (23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶、

(4) 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、及び酢酸からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上の有機溶媒である、(2) 又は (3) に記載の (23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶、

(5) (1) ~ (4) のいずれか 1 項に記載の (23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶を有効成分として含有する医薬組成物、

(6) 骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リウマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、又は骨パジェット病 (Paget's disease of bone) の治療薬である (5) に記載の医薬組成物、

(7) (23S) -1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を有機溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、(1) に記載の (23S) -1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法、

(8) (23S) -1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を有機溶媒及び水からなる混合溶媒に溶解して溶液を得、その溶液から結晶化させることを特徴とする、(1) に記載の (23S) -1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法、

(9) 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、及び酢酸からなる群から選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒である、(7) 又は (8) に記載の (23S) -1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法、

(10) 前記有機溶媒が、メタノール、エタノール、アセトニトリル、及び酢酸からなる群から選ばれる1種又は2種以上の有機溶媒である、(9) に記載の (23S) -1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法、

(11) 前記有機溶媒が、アセトニトリルである、(10) に記載の (23S) -1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法、

(12) 前記有機溶媒が、メタノールである、(10) に記載の (23S) -1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶の製造方法、

(13) 前記有機溶媒が、エタノールである、(10)に記載の(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONの結晶の製造方法である。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の結晶は、反射角度 2θ で表わして、ほぼ 12.65° 、 15.05° 、 15.20° 、 16.85° 、 17.30° 、 17.50° 、 18.70° 、及び 19.10° に特徴的なピークを有するX線粉末回折(XRD)パターンを有することを特徴とする。なお、他の結晶と区別するために、この結晶をA晶と呼ぶ。

【0011】

また、本発明の結晶は、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONを有機溶媒あるいは有機溶媒と水の混合溶媒に溶解し、その溶液から該化合物を結晶化させることにより製造することができる。有機溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、蟻酸メチル、蟻酸エチル、酢酸などを用いることができる。これらは単独で用いても、2種以上の混合溶媒で用いてもよい。これらの中でも好ましい有機溶媒としては、メタノール、エタノール、アセトニトリル、又は酢酸を挙げることができる。特に好ましい有機溶媒系としては、有機溶媒単独系としてはアセトニトリル、メタノール、エタノールが、有機溶媒と水との混合溶媒系としてはメタノールと水、エタノールと水、アセトニトリルと水、酢酸と水の各系を挙げることができる。有機溶媒と水との混合溶媒系の場合、両者の量比は、有機溶媒：水＝1：10～10：1が好ましい。

【0012】

本発明の結晶の製造は、種々の方法で実施できるが、典型例は以下のようである。

【0013】

有機溶媒から析出させる場合、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-

25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を室温～有機溶媒の沸点の温度で溶媒に溶解し、その後-20℃～室温の温度に冷却、静置し、析出した結晶をろ別、減圧下乾燥する。

【0014】

有機溶媒と水との混合溶媒から析出させる場合、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を室温～有機溶媒の沸点の温度で有機溶媒に溶解し、放冷しながら水を加え、その後-20℃～室温の温度に冷却、静置し、析出した結晶をろ別、減圧下乾燥する。

【0015】

このようにして得られる(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶は、種々の晶形をとる可能性があるが、特に上述のA晶が好適である。この結晶は、実施例で述べるように、非晶質体に比較して保存安定性が飛躍的に向上することが明らかとなった。従って、このような結晶は原薬及び医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利であり、医薬品製造上有用である。

【0016】

なお、本発明に用いられる(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤は、例えば、WO95/33716号明細書に記載の方法で製造することができる。

【0017】

本発明における(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶を、医薬組成物に有効成分として含有することによって、その医薬組成物は、骨形成促進作用、好中球浸潤抑制作用、骨吸収抑制作用、副甲状腺ホルモン分泌抑制作用等を有する。従って、本発明における(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶を含有することによって、骨粗鬆症、悪性腫瘍、乾癬症、副甲状腺機能亢進症、炎症性呼吸器疾患、関節リウマチ、真性糖尿病、高血圧症、脱毛症、アクネ、皮膚炎、高カルシウム血症、又は骨パジェット病等の治療に有効な治療剤とすることができる。

【0018】

本発明の医薬組成物は、有効成分である(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶と、以下に示すような担体を含むことができる。すなわち、製剤が錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤の場合、担体は、ラクトース、スターチ、炭酸カルシウム、結晶性セルロース、あるいはケイ酸などの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カルシウム、あるいはポリビニルピロリドン等の結合剤；アルギン酸ナトリウム、重ソウ、ラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸モノグリセライド等の崩壊剤；グリセリン等の潤滑剤；カオリン、コロイド状シリカ等の吸収剤；タルク、粒状ホウ酸などの潤滑剤などが挙げられる。製剤が液剤、懸濁剤、シロップ剤などの液体製剤の場合、担体は、例えばトリカプリリン、トリアセチン、ヨード化ケシ油脂肪酸エステル等のグリセロールエステル類；水；エタノール等のアルコール類；流動パラフィン、ココナッツ油、大豆油、ゴマ油、トウモロコシ油等の油性基剤などが挙げられる。製剤が静脈内、皮下、筋肉内投与製剤の場合、担体は、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ油のような植物油、オレイン酸エチル、ヨード化ケシ油脂肪酸エステルのような注射しうる有機エステル類などが挙げられる。製剤が軟膏の場合、担体は、ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、サフラワー油などの脂肪油；ラノリン；白色、黄色もしくは親水ワセリン；ロウ；オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、オクチルイドデカノール、ヘキシルデカノールなどの高級アルコール類；グリセリン、ジグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ソルビトール、1, 3-ブタンジオールなどのグリコール類などが挙げられる。本発明の有効成分の治療有効量は、投与経路、患者の年齢、性別、疾患の程度によって異なるが、通常0.001~10000 μ g/日程度であり、投与回数は通常1~3回/日~1~3回/週であり、このような条件を満足するように医薬組成物を調製するのが好ましい。

【0019】

本発明における(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤の結晶により、原薬及び医薬組成物として

の (23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンにおいて、その保存安定性や製造工程のコントロール等において有利になることが期待できる。

【0020】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

【0021】

[参考例1]

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONの非晶質の製造

WO95/33716号明細書に記載の方法で製造した (23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTON 6.8g を、以下条件でHPLC分取精製した。

カラム: 100 ϕ ×500mm、C18

移動相: 65% (MeOH/CH₃CN=3/5) /H₂O

流量: 300mL/min

検出: 265nm

サンプル: 6.8g/MeOH40mL、10回に分けて注入、分取。

該化合物画分を減圧濃縮し、析出した固体をテフロンメンブランフィルター (2 μ m、親水性、ADVANTEC社製) でろ取し、-30℃の冷凍庫で1時間放置後、凍結乾燥器で12時間乾燥すると、該化合物の非晶質体が2.0g得られた。このサンプルのXRDパターンを図1に示す。なお、XRDの測定方法は下記のように行った。

サンプル調製: メノウ乳鉢で粉碎後、ガラス試料台に充填し測定に供した。

機器: RIGAKU ROTAFLEX RU300

X線ソース: Cu-K α (λ =1.5418オングストローム)、50kV-200mA

スリット: DS1°-SS1°-RS0.15mm-Graphite

Monochrometer-0.45mm

メソッド: $2\theta-\theta$ スキャン、0.05ステップ/1秒、スキャン範囲 5-50°。

[実施例 1]

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶の製造 (メタノールと水の混合溶媒からの結晶化)

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤 200mg を、メタノール 500 μ L に 55℃ で溶解した。溶液を室温に放冷後、ゆっくり攪拌しながら水 120 μ L を加え、室温で静置した。結晶析出後、15℃ で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶が 138mg 得られた。この結晶のXRDパターンを図2に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

【0022】

[実施例 2]

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶の製造 (エタノールと水の混合溶媒からの結晶化)

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤 200mg を、エタノール 500 μ L に 60℃ で溶解した。溶液を室温に放冷後、ゆっくり攪拌しながら水 300 μ L を加え、室温で静置した。結晶析出後、15℃ で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶が 134mg 得られた。この結晶のXRDパターンを図3に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

【0023】

[実施例 3]

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶の製造 (エタノールと水の混合溶媒からの結晶化)

6. 23-ラク톤のA晶の製造 (アセトニトリルと水の混合溶媒からの結晶化)

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤 200 mg を、アセトニトリル 300 μ L に加熱溶解した。溶液を 25℃ に冷却し、ゆっくり攪拌しながら水 45 μ L を加え、室温で静置した。結晶析出後、20℃ で 2 日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶が 80 mg 得られた。この結晶のXRDパターンを図4に示す。なお、XRDの測定方法は参考例1記載と同じ方法で行った。

【0024】

[実施例4]

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶の製造 (酢酸と水の混合溶媒からの結晶化)

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤 200 mg を、酢酸 400 μ L に 60℃ で溶解した。溶液を室温に放冷後、ゆっくり攪拌しながら水 300 μ L を加え、室温で静置した。結晶析出後、15℃ で 2 日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶が 94 mg 得られた。

【0025】

[実施例5]

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶の製造 (アセトニトリルからの結晶化)

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤 200 mg を、アセトニトリル 300 μ L に加熱溶解した。溶液を 25℃ に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃ で 2 日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA

晶が 94 mg 得られた。この結晶の XRD パターンを図 5 に示す。なお、XRD の測定方法は参考例 1 記載と同じ方法で行った。

【0026】

[実施例 6]

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶の製造 (蟻酸メチルからの結晶化)

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤 100 mg を蟻酸メチル 150 μ L に加熱溶解した。溶液を 25℃ に冷却し静置した。結晶析出後、20℃ で 2 日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると (23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶が 90 mg 得られた。

【0027】

[実施例 7]

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶の製造 (蟻酸エチルからの結晶化)

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤 100 mg を、蟻酸エチル 100 μ L に加熱溶解した。溶液を 25℃ に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃ で 2 日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶が 120 mg 得られた。この結晶の XRD パターンを図 6 に示す。なお、XRD の測定方法は参考例 1 記載と同じ方法で行った。

【0028】

[実施例 8]

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤のA晶の製造 (酢酸メチルからの結晶化)

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤 100 mg を、酢酸メチル 100 μ L に加熱溶解した。溶液

を 25℃ に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃ で 2 日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンのA 晶が 100mg 得られた。

【0029】

[実施例 9]

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンのA 晶の製造 (酢酸エチルからの結晶化)

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトン 100mg を、酢酸エチル 150 μ L に加熱溶解した。溶液を 25℃ に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃ で 2 日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンのA 晶が 114mg 得られた。この結晶の XRD パターンを図 7 に示す。なお、XRD の測定方法は参考例 1 記載と同じ方法で行った。

【0030】

[実施例 10]

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンのA 晶の製造 (酢酸イソプロピルからの結晶化)

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトン 100mg を、酢酸イソプロピル 120 μ L に加熱溶解した。溶液を 25℃ に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃ で 2 日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンのA 晶が 110mg 得られた。

【0031】

[実施例 11]

(23S) - 1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンのA 晶の製造 (酢酸イソブチルからの結晶化)

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトン100mgを、酢酸イソブチル150 μ Lに加熱溶解した。溶液を25℃に冷却し、静置した。結晶析出後、20℃で2日間さらに静置した。析出した結晶をろ取し、室温減圧下で乾燥すると、(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンのA晶が106mg得られた。

【0032】

[実施例12]

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンの非晶質体とA晶の安定性試験

参考例1で得られた非晶質体、実施例1で得られたA晶（メタノールと水の混合溶媒から晶析したサンプル）、及び実施例2で得られたA晶（エタノールと水の混合溶媒から晶析したサンプル）について、60℃、遮光下で7日間保存した。このサンプルをエタノールに溶解し、HPLC（A=95%水/アセトニトリル、B=95%アセトニトリル/水、B=63%、265nm検出）にてサンプル残存量を定量した。結果を表1に示す。

【0033】

【表1】

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンの非晶質体とA晶の安定性試験（60℃、遮光下、7日保存）

サンプル	残存量 (%)
非晶質体（参考例1）	2.3
A晶（実施例1、メタノールと水の混合溶媒から晶析）	89.8
A晶（実施例2、エタノールと水の混合溶媒から晶析）	87.2

*) 初期サンプル量を100%としたときの相対量 (%)

【0034】

表1の結果から、本発明の(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクトンの結晶は、非晶質体に比較して保存安定性が飛躍的に向上することが明らかとなった。従って、このような結晶

は原薬及び医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利であり、医薬品製造上有用である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONの非晶質のXRDパターンを示す図。

【図 2】

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONのメタノールと水の混合溶媒から結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図 3】

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONのエタノールと水の混合溶媒から結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図 4】

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONのアセトニトリルと水の混合溶媒から結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図 5】

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONのアセトニトリルから結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図 6】

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONの蟻酸エチルから結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

【図 7】

(23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラクTONの酢酸エチルから結晶化したA晶のXRDパターンを示す図。

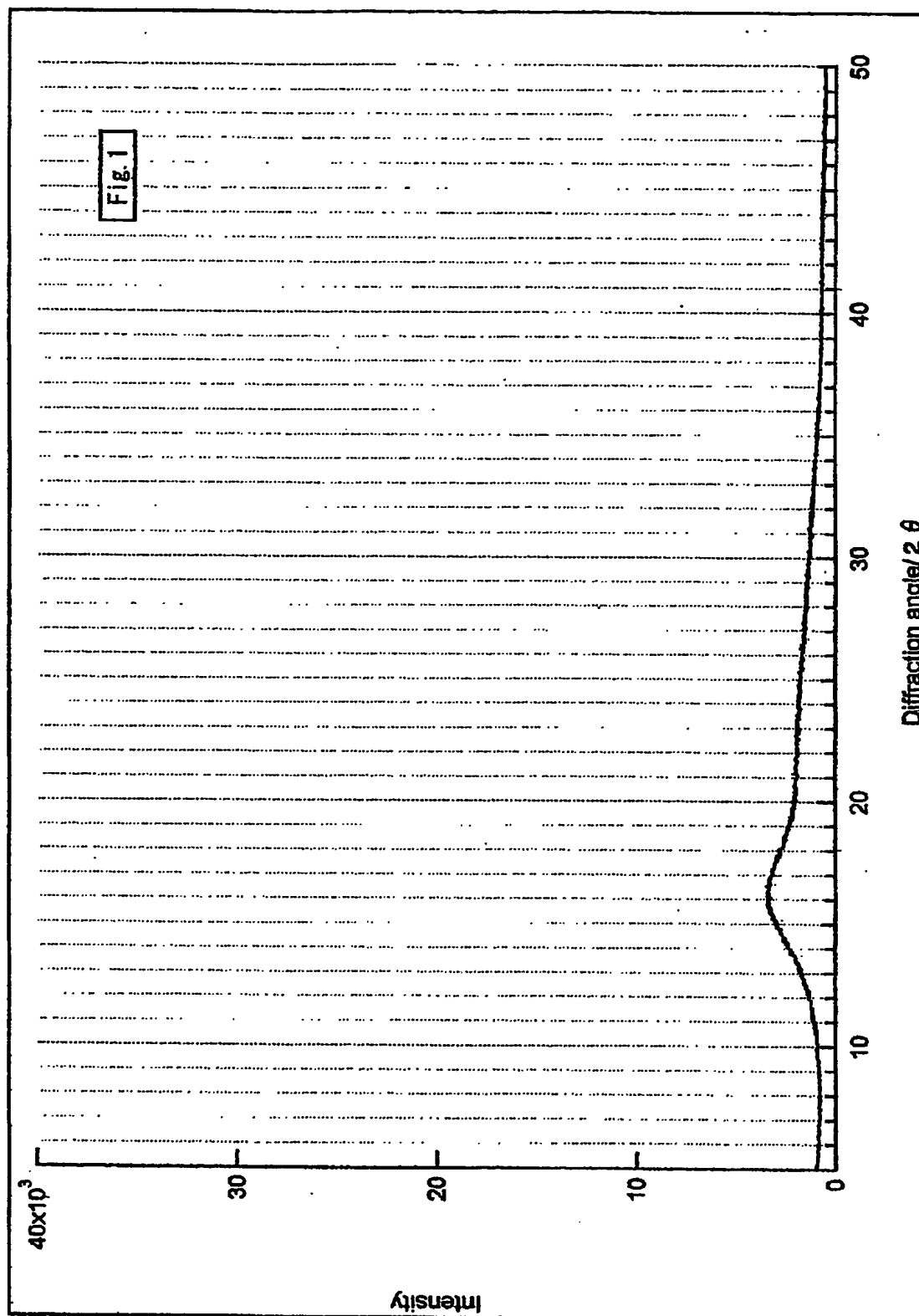


。

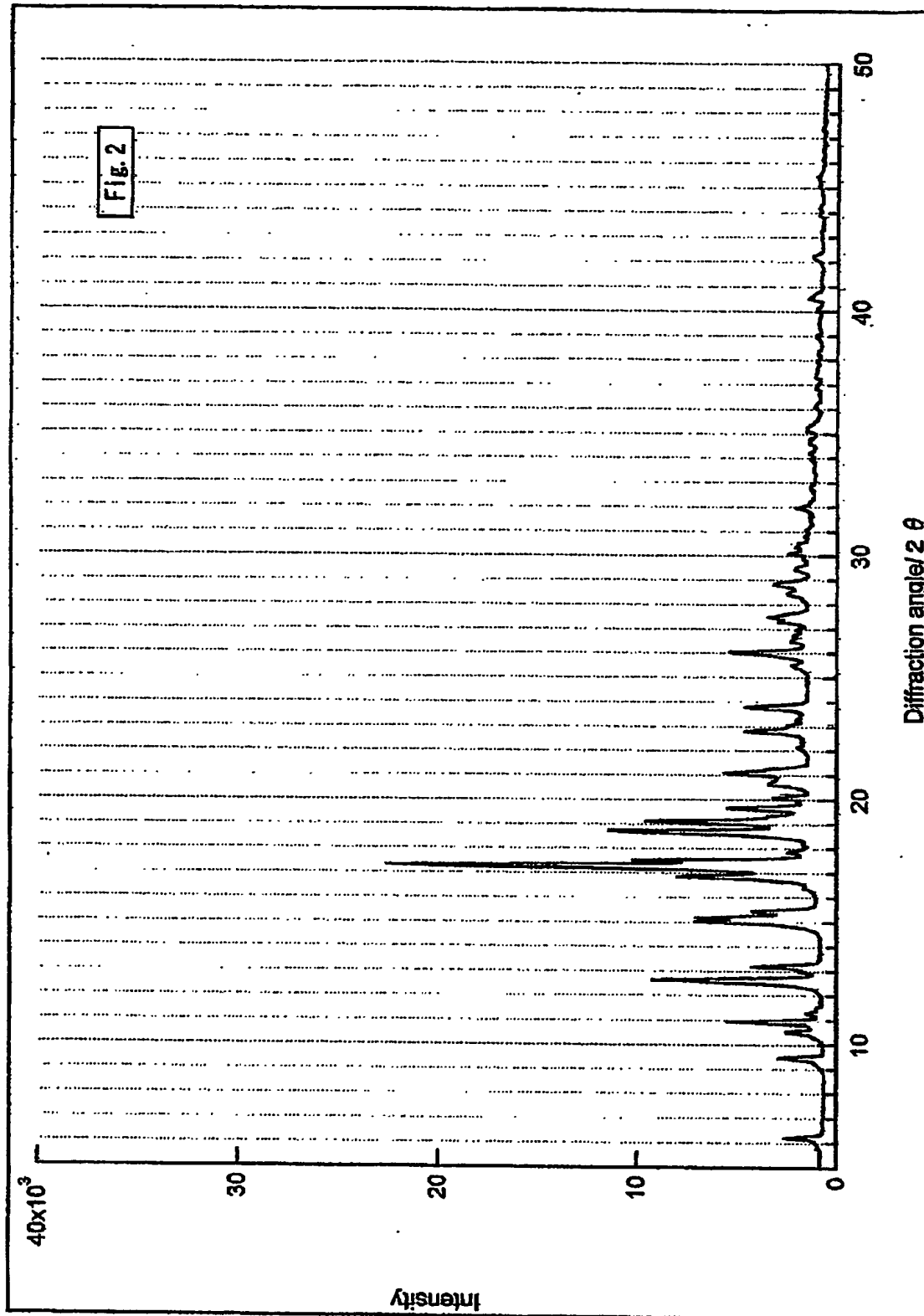
【書類名】

図面

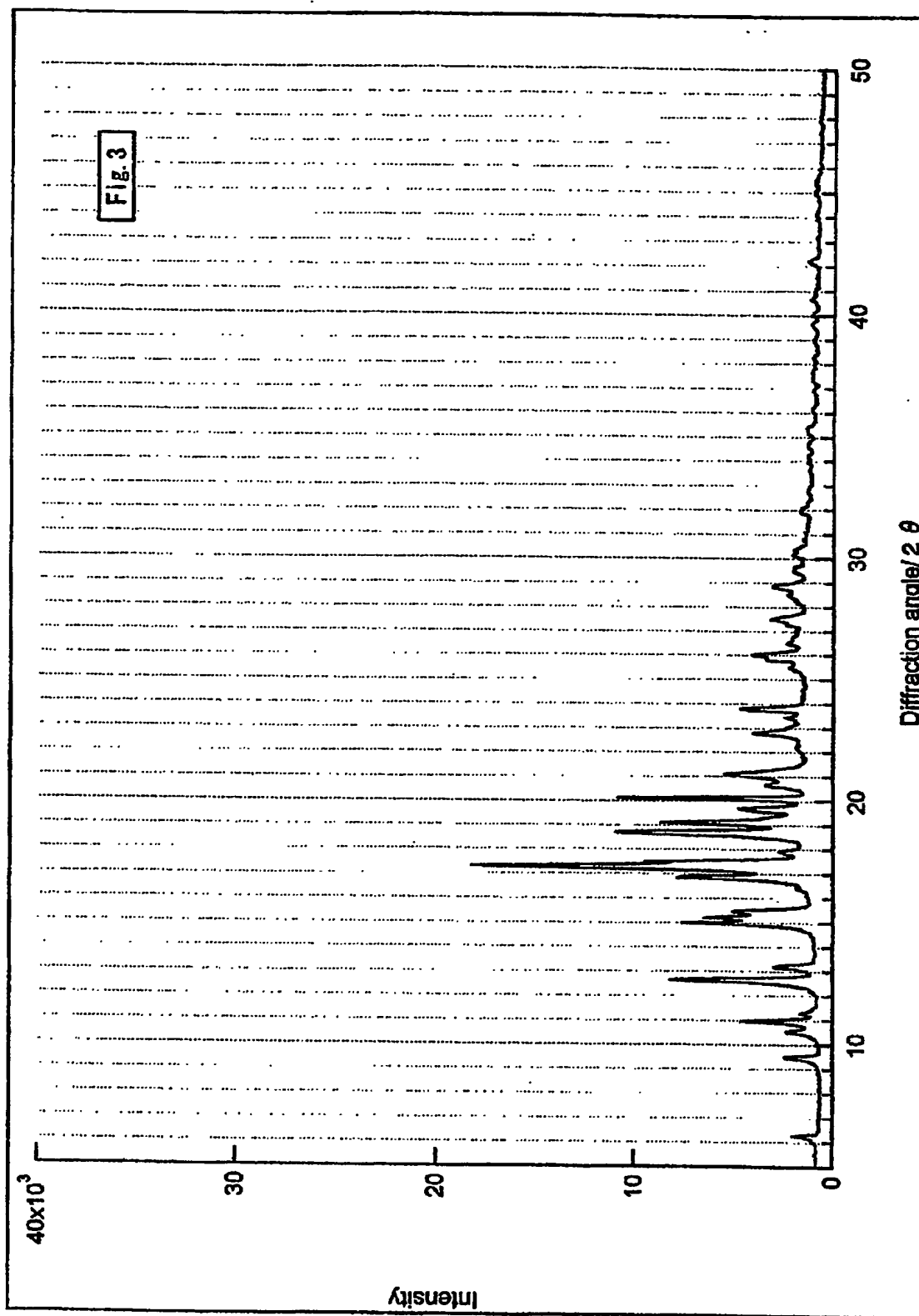
【図 1】



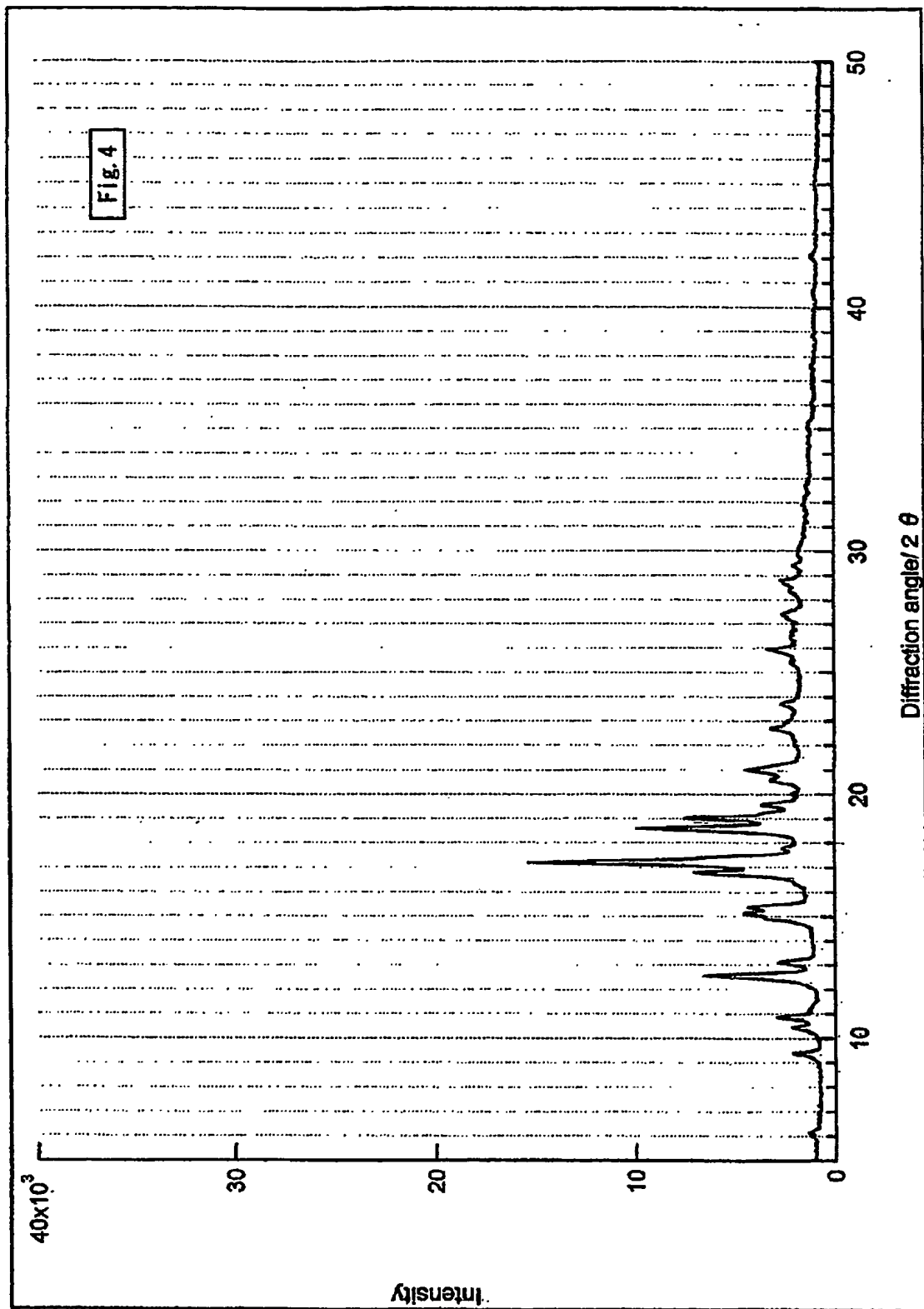
【図 2】



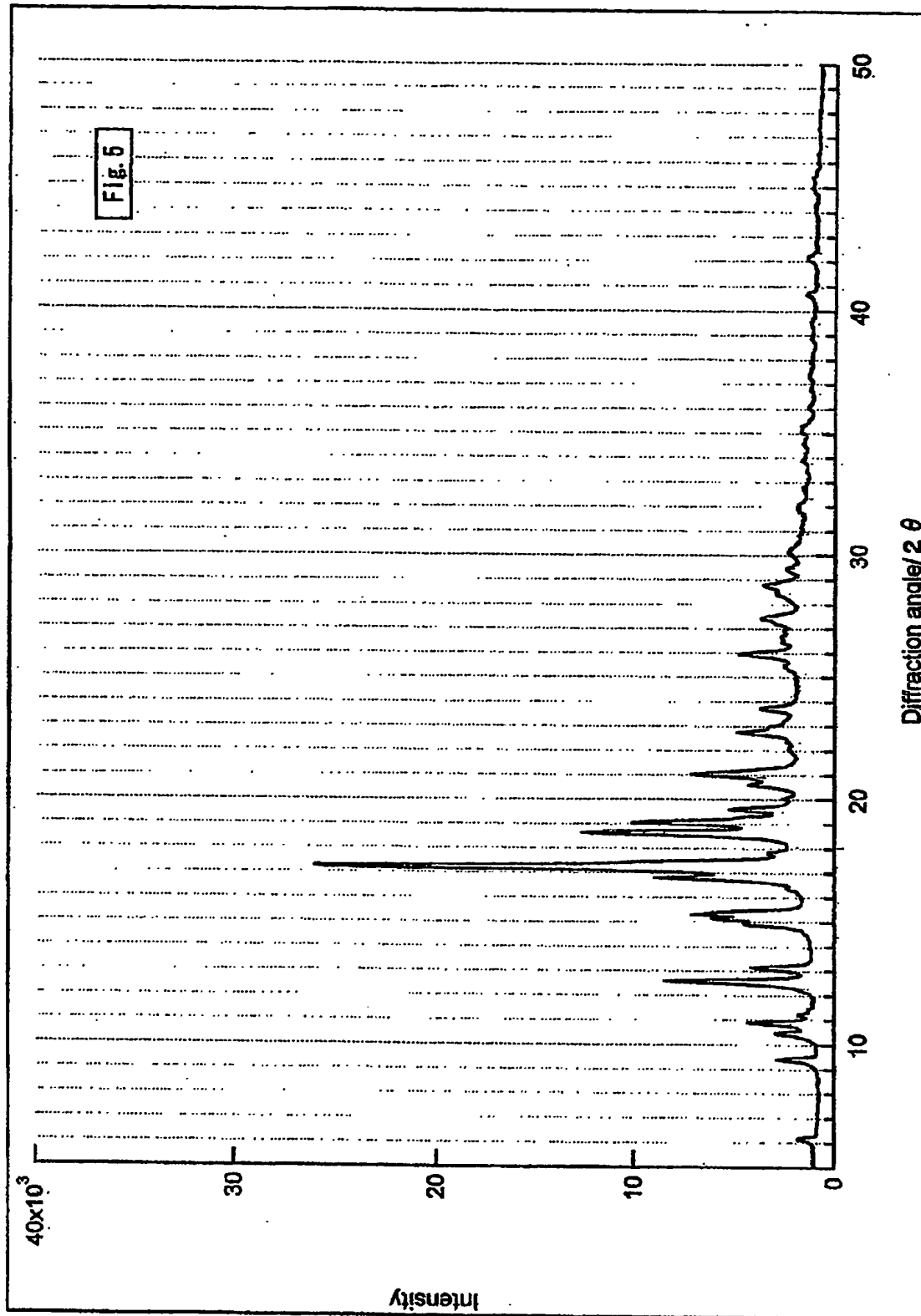
【図 3】



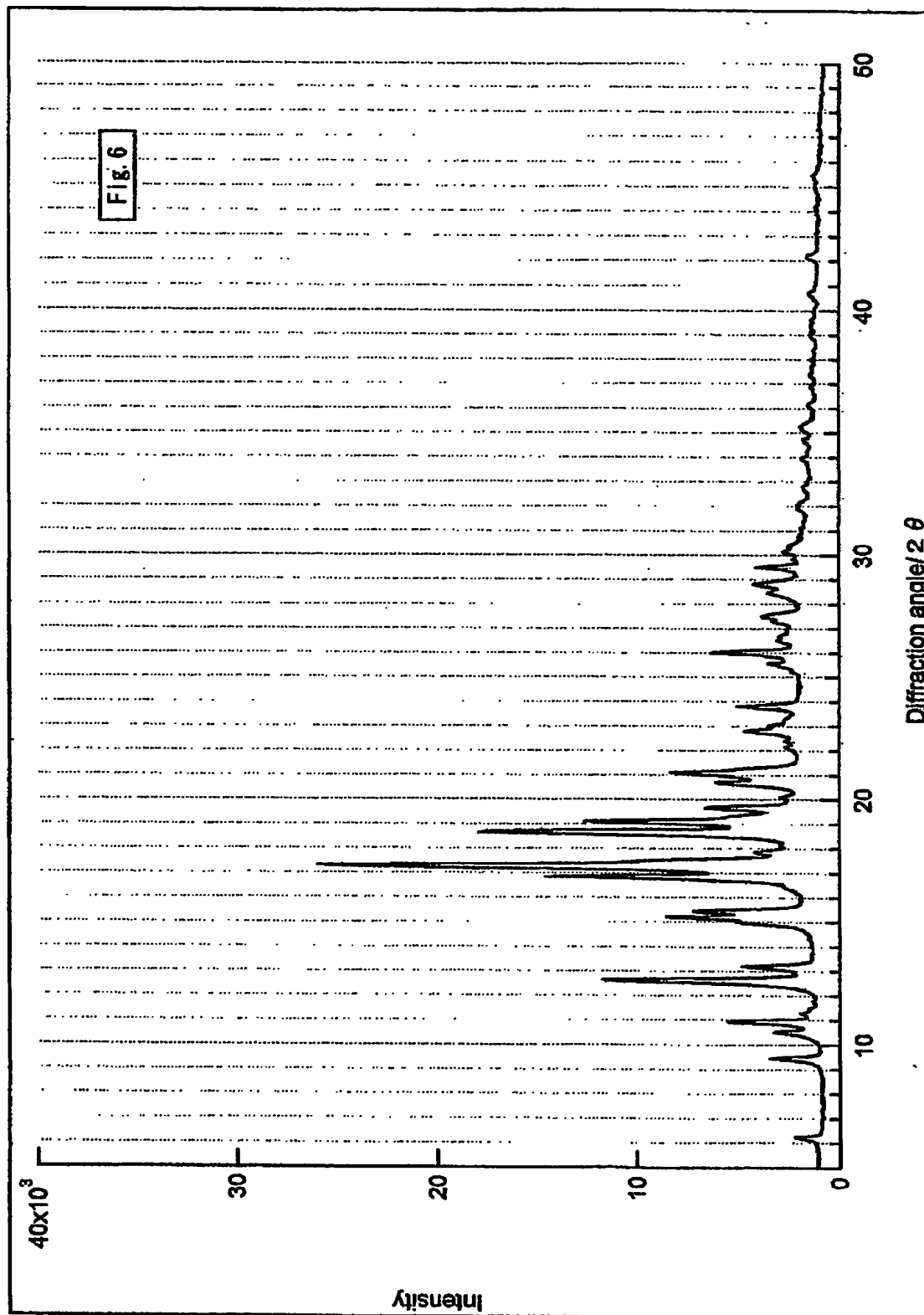
【図 4】



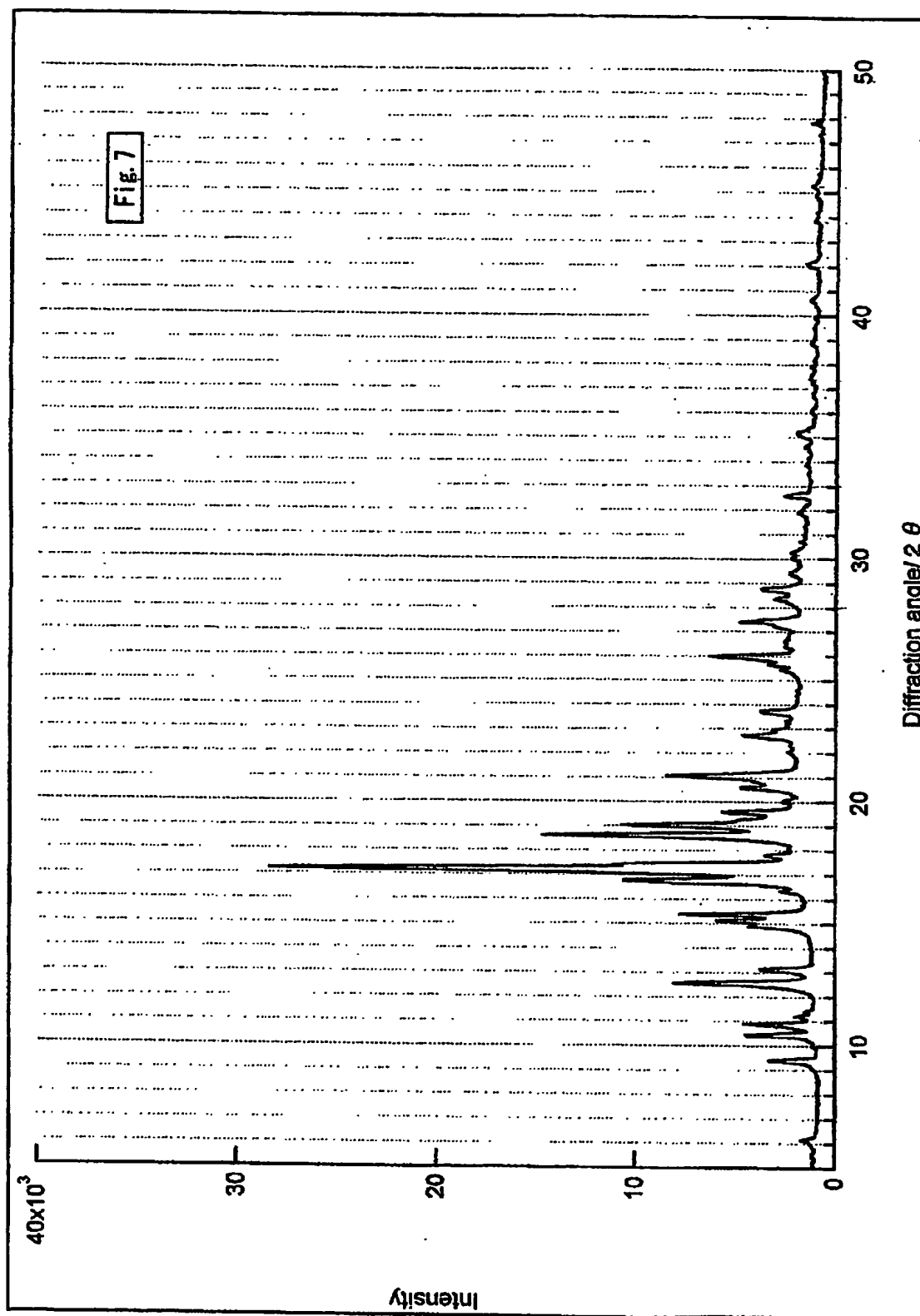
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 治療剤として有用なビタミンD₃誘導体の結晶を提供する。

【解決手段】 (23S)-1 α -ヒドロキシ-27-ノル-25-メチレンビタミンD₃-26, 23-ラク톤を、有機溶媒あるいは有機溶媒と水の混合溶媒から結晶化することにより、該化合物の結晶を得る。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 2 3 3 6 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 3 0 0 1]

1 . 変 更 年 月 日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変 更 理 由]

新 規 登 録

住 所

大 阪 府 大 阪 市 中 央 区 南 本 町 1 丁 目 6 番 7 号

氏 名

帝 人 株 式 会 社